

THESIS

MUNICH

1968

DIE QUANTITATIVE BAKTERIENBESTIMMUNG
ALS VERLAUFSKONTROLLE DER CHEMOTHERAPIE
BEI PYELONEPHRITIS

BRIGITTE BUCHENAU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Med. Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing

Direktor: Professor Dr. med. J. Bauer

DIE QUANTITATIVE BAKTERIENBESTIMMUNG ALS
VERLAUFSKONTROLLE DER CHEMOTHERAPIE BEI
PYELONEPHRITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Buchenau, geb. Ilg
aus
Konstanz

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. J. Bauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. W. Laves

Dekan: Prof. Dr.med. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1968

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
E I N L E I T U N G	1
M E T H O D I K	4
Quantitative Keimzählung	5
Leukozytenausscheidung	7
Chemotherapie und quantitative Verlaufs- kontrolle	7
E R G E B N I S S E	9
Quantitative Verlaufskontrollen (Einteilung in drei Gruppen)	9
Leukozytenausscheidung	15
a) Korrelation zwischen Bakteriurie und Leukozyturie	15
b) Die Leukozytenausscheidung im allgemei- nen und im Vergleich zur Bakterienaus- scheidung im Verlauf der antibiotischen Behandlung	16
Differenzierung der Harnkeime	
Tabellen	21
D I S K U S S I O N	25
Z U S A M M E N F A S S U N G	37
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	39

EINLEITUNG

In den letzten Jahren ist von verschiedenen Autoren auf die zunehmende Bedeutung der Pyelonephritis als häufigste entzündliche Nierenerkrankung hingewiesen worden.

Unter den chronischen Entzündungen nimmt die Pyelonephritis nach der Bronchitis den zweiten Rang ein (42). Folgen einer Pyelonephritis sind oft Schrumpfnieren und Urämie. Raaschou (46) gibt an, daß er bei 147 Fällen von Urämie doppelt so häufig eine Pyelonephritis wie eine Glomerulonephritis gefunden hat. Verschiedene Untersuchungen ergaben bei Autopsien in 15-20 % eine pyelonephritisch vernarbte Niere, wobei in etwa einem Drittel davon die Pyelonephritis als Todesursache galt. Nur rund ein Fünftel oder weniger der autopsisch gesicherten Pyelonephritiden wurde schon intra vitam diagnostiziert (37, 38, 70).

Angesichts dieser Diskrepanz zwischen der subulant und stationär gesicherten Diagnose und dem tatsächlichen Vorkommen der Pyelonephritis ist man bemüht, einen Ausbau der Diagnostik zu erreichen.

Die Pyelonephritis kommt zustande durch Festsetzen und Vermehren von Bakterien im Nierenparenchym und in der Nierenbeckenwand. Wie neuere Beobachtungen ergeben haben, gelangen die Bakterien zum großen Teil durch Ascension von der Harnblase (15, 68), was durch den hohen Prozentsatz der an Pyelonephritis erkrankten Frauen bestätigt wird (59), oder auf hämatogen-descendierendem Weg (12, 45, 78) in das Nierengewebe.

Der Begriff Pyelitis wird heute allgemein durch den der Pyelonephritis ersetzt (33), da ein alleiniger Befall der Blase und der ableitenden Harnwege unwahrscheinlich ist und man daher bei jeder chronischen Harnwegs-entzündung eine Mitbeteiligung des Nierenparenchyms annehmen muß (44).

Während die akute Pyelonephritis eine eindrucksvolle Symptomatik bietet, ist das Beschwerdebild der chronischen Verlaufsform sehr vielgestaltig und oft dezent. Grundlegende Faktoren einer Harnwegsinfektion sind Bakteriurie und Pyurie, so daß zur Verbesserung der Sedimentdiagnostik und Deutung der Harnkulturergebnisse eine quantitative Harnanalyse angebracht erscheint.

Da eine pathologische Leukozytenzahl im Harn erst als Reaktionsprodukt der bakteriellen Noxe in Erscheinung tritt, wurden Wege zur quantitativen Bakterienzählung gesucht. Es gelang Marple 1941 (29) und später Kass (25), die im Harntrakt vorhandenen Bakterien quantitativ zu erfassen. Wie Pasteur gezeigt hat, ist eine stark mit Bakterien besiedelte Harnblase, die sich besonders bei Patienten mit Pyelonephritis, auch im Rahmen der oft gleichzeitig mitbestehenden Cystitis, findet, ein ausgezeichnetes Kulturmedium. Daher führt eine kleine Anzahl von Bakterien aus der Niere innerhalb weniger Stunden durch Vermehrung zu einer hohen Keimzahl im Blasenurin. Kass bestimmte die Anzahl der Keime pro Milliliter Urin, indem er in verschiedenen Verdünnungen eine bestimmte Menge Urin mit Nähragar vermischte und dieses bei 37°C kultivierte. Diese Gießplattenzählmethode (pour-plate) fand bald in der Folgezeit viele Anhänger (3, 23, 32, 36), jedoch wurden auch einfachere und für die Krankenhauspraxis geeignete Methoden entwickelt. Schweitzer (54) berichtete 1941 über gute Ergebnisse mit der Membranfiltermethode, was auch anderweitig mit vergleichenden Untersuchungen zwischen quantitativer Bakterienbestimmung und Leukozytenbestimmung im Urin bestätigt werden konnte (60).

Die Grenze zwischen einer echten Bakteriurie, die auf einen sicheren entzündlichen Prozeß im Bereich der Niere und der absteigenden Harnwege hinweist, und einer sekundären Verunreinigung liegt nach Kass (25) und vielen anderen Untersuchern (24, 35, 50, 53) bei 100.000 Keimen pro ml

Morgenharn. Diese Zahl ist ein statistischer Wert, abhängig von Art und Sauberkeit der Uringewinnung, Verweildauer des Urins in der Blase und antibiotischer Behandlung. Als obere Grenze, sicher durch Kontamination hervorgerufen, gilt eine Keimzahl von 10.000 Bakterien pro ml Morgenurin (6, 42, 52, 67). Eine Keimzahl zwischen 10^4 und 10^5 Keimen pro ml Urin ist mindestens dreimal zu kontrollieren.

Da die quantitative Bakterienbestimmung ein wesentliches diagnostisches Kriterium für das Vorhandensein einer Affektion im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege darstellt, lag es nahe, diese auch zur Kontrolle und als Maßstab für den Erfolg einer antibiotischen Behandlung zu verwenden (22, 33).

Angeregt durch die widersprüchlichen Aussagen verschiedener Autoren interessierten uns daher vor allem die drei Fragen:

- 1.) Wie verhalten sich die zuvor im pathologischen Bereich liegenden Keimzahlen von Patienten mit Pyelonephritis und anderen Nierenerkrankungen im Verlauf einer antibiotischen Behandlung?
- 2.) In wieviel Prozent der Fälle ist es uns möglich, während einer 14tägigen Beobachtungszeit im Verlauf einer antibiotischen Behandlung den akuten bakteriellen Schub zu beherrschen?
- 3a.) Wie ist die Korrelation zwischen einer pathologischen Bakterienausscheidung und einer pathologischen Leukozyturie?
- b.) Wie verhält sich die Leukozytenausscheidung im Vergleich zur Bakterienausscheidung während einer antibiotischen Behandlung?

METHODIK

In einer 16monatigen Beobachtungszeit, vom März 1966 bis Juli 1967 konnten wir unter rund 1300 quantitativen Bakterienbestimmungen 58 Patienten isolieren, die die folgenden Bedingungen erfüllten:

- 1.) Eine zweimalige signifikante Bakteriurie von mehr als 100.000 Keimen/ml Urin innerhalb einer Woche vor Beginn der antibiotischen Behandlung.
- 2.) Vorhandensein eines akuten oder chronischen entzündlichen Geschehens im Bereich des Harntrakts, das eine Chemotherapie erforderlich machte.

Die Diagnostik stützte sich auf folgende Kriterien:
Klinisches Bild, Nierentypische Anamnese, Urinsedimentbefund einschließlich quantitative Bakterienbestimmung + Harnkulturen, Albuminurie, Funktionseinschränkung (Volhard, Phenolrot, Clearanceuntersuchung), Rest-N- bzw. Harnstoffserhöhung, allgemeine Entzündungszeichen (wie Leukozytose, Fieber, Bks-Beschleunigung), i.v.-Pyelographie, Radioisotopen-nephrographie und Nierenscintigraphie.

Von diesen 58 Patienten wurden 321 Bakterienbestimmungen im Morgenharn durchgeführt.

Urinentnahme:

Um eine mögliche Katheterinfektion der Blase zu vermeiden, verwandten wir - soweit es sich nicht um schwerkranke, bettlagrige Patienten handelte - den spontan gelassenen ersten Morgenurin, der im sogenannten Mittelstrahl-(mid-stream)verfahren gewonnen wird. Es ist dies eine einfache Methode, die von den Patienten selbst ausgeführt werden kann: Nach gründlicher Reinigung der Urethralöffnung mit

einer 0,1%igen Oxycyanatlösung wird der erste Teil des frisch gelassenen Urins verworfen und die mittlere Portion in einem sterilen Reagenzglas verwahrt. Kass (27) fand in vergleichenden Untersuchungen zwischen dem so gewonnenen Mittelstrahlurin und Katheterurin eine Übereinstimmungsquote von etwa 90 Prozent. Auch andere Autoren (30,54) haben dies bestätigt.

Die Verarbeitung des Urins erfolgte rasch, d.h. innerhalb von 30 Minuten, um einer Vermehrung der Bakterienzahl durch sekundäre Verunreinigung zuvorzukommen. Sofern dies nicht möglich war, wurde der Urin für höchstens zwei Stunden im Eisschrank bei 4°C aufbewahrt, was nach Linzenmeier (34) innerhalb von 24 Stunden zu keiner Änderung der Keimzahl führt.

Quantitative Keimzählung:

Zur Keimzahlbestimmung verwandten wir die Membranfiltermethode nach Scheitlin (54). Dazu benötigten wir sterile Kunststoffgehäuse mit Spritzenansätzen* (Abb. 1) zur Injektion eines Urin-Nährmediumgemisches und zu dessen Wiederentnahme. Da die Bakterien die eingelegte, feinporige Membranfilterscheibe von 0,45 u ** nicht passieren können, werden sie



Abb.1: Milliporefilter in Kunststoffgehäuse (nach Scheitlin (54))

* Kunststoffgehäuse mit Spritzenansätzen: Typ MO 00037

** Millipore-Filter: Typ HAWG 03700

Millipore-Filter Corporation, Bedford, Mass.
USA

auf der Filteroberfläche festgehalten, während der Rest der Flüssigkeit anschließend wieder abgesaugt wird. Die Bakterien wachsen nun, wenn ihnen ein geeignetes Nährmedium zur Verfügung steht, bei 24stündiger Bebrütung von 37°C zu Kolonien aus. Diese zählten wir dann mit Hilfe des auf dem Filter liegenden Zählblatts lupenmikroskopisch aus. Durch Multiplikation mit der jeweiligen Urin-Nährlösungsverdünnung ergab sich die Anzahl der Bakterien pro ml Urin.

Als Nährlösung verwandten wir Trypticase Soy Broth Difco, die am Vortag bei 127°C und 1,5 atü während 4 Minuten im Autoklaven sterilisiert wurde, was der geforderten 10minütigen Sterilisation bei 120°C und 2,5 atü entsprach. Die Kunststoffgehäuse und Filtermembranen wurden im Gassterilisator, die Glaswaren im Autoklaven sterilisiert.

Wir arbeiteten mit zwei Verdünnungen - 1:250 und 1:1.000. Das bedeutet für die erste Verdünnung, das bei Einpipettieren von 0,02 ml Harn in 10 ml Nährlösung, sowie bei Filtration von 2 ml dieses Gemischs, eine Multiplikation der gefundenen Kolonienzahlen mit 250 die Anzahl der Keime pro ml Urin ergibt. Für die Verdünnung von 1:2.000 muß man dazu bei Einbringen von 0,02 ml Urin in 40 ml Nährlösung und Filtration von 2 ml des Gemischs die gefundenen Kolonienzahlen mit 1.000 multiplizieren. Somit gelangen einmal 0,004 ml, das andere Mal 0,001 ml Urin zur Filtration.

Durch diese beiden Verdünnungsmethoden konnten wir Bakterienbereiche zwischen 250 und einer Million in ml Harn sichtbar machen. Die Genauigkeit der Zahlenangabe nimmt allerdings ab bei Keimzahlen über 500.000 pro ml Urin, da dann das dichte Kolonienwachstum eine genaue Unterscheidung stark erschwert.

Wir erhielten eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Verdünnungen und werden daher im folgenden die gefundenen Mittelwerte verwenden.

Leukozytenausscheidung:

Das zweite wesentliche Kriterium einer entzündlichen Nierenerkrankung ist die Leukozytenausscheidung im Urin. Daher wurde diese mit derselben Harnprobe, die uns zur Keimzahlbestimmung diente, nach etwa 2minütiger Sedimentation von 10 ml Harn bei 3.000 UpM mit der Gesichtsfeldmethode untersucht. Die mikroskopische Vergrößerung war 270fach (Objektiv 45x, Okular 6x).* Als pathologisch galt in Übereinstimmung mit anderen Autoren (23, 42) ein Befund von mehr als 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld.

Ebenso wurde ein Teil des Mittelstrahlurins zur qualitativen Bakterienbestimmung und Resistenzprüfung gegen Antibiotika in das Bakteriologische Institut unserer Klinik verbracht.

Chemotherapie und quantitative Verlaufskontrolle:

Wenn ein mindestens 14tägiger stationärer Aufenthalt von Patienten mit einer therapiebedürftigen Infektion der Niere und signifikanter Bakteriurie von 10^5 K.p. ml Urin gewährleistet war, begannen wir nach qualitativer Keimtestung die initiale Stosstherapie mit dem jeweils indizierten Antibiotikum in folgender täglicher Dosierung:

Chloramphenicol: 1.Tag: 2 g; ab 2.Tag: 1,5 g

Ampicillin: bis zu 14 Tagen: 2-3 g

Tetracykline: bis zu 14 Tagen: 1g

u.-Derivate

Polymyxin E: bis zu 14 Tagen: 3 x 1 Ampulle à 33,3 mg
Colistinbase

Nalidixinsäure: bis zu 14 Tagen: 4 g

Nitrofurantoin: 7 Tage: 300 mg; dann 7 Tage: 200 mg

* An dieser Stelle möchten wir den med.techn. Assistentinnen unserer Abteilung für ihre freundliche Mithilfe herzlich danken.

Dieser hochdosierten Stoßtherapie, für die sich bei uns das Chloramphenicol in vielen Fällen am wirksamsten gezeigt hat, schloß sich dann eine Langzeittherapie mit Nitrofurantoin in einer Tagesdosis von $2-3 \times 1/2$ Tabl. = 100-150 mg an.

Dieses Prinzip geht auf den Vorschlag von Haschek (13, 14) zurück, dem sich in den letzten Jahren viele Meinungen angeschlossen haben. Die hochdosierte, initiale oder intermittierende Stoßtherapie, mit ihrer hohen Blut- und Gewebskonzentration soll vor allem die akute Exacerbation einer Pyelonephritis beherrschen helfen, während das weitgehend urinwirksame Nitrofurantoin dem Schutz vor aufsteigender Reinfektion der Niere im Latenzstadium oder der postaktiven Phase dienen soll (8, 43, 47).

Mit Wildbolz (72) wollen wir jedoch darauf hinweisen, daß eine alleinige Therapie mit Antibiotika zur Ausheilung einer Pyelonephritis nicht ausreicht, sondern noch durch andere Maßnahmen, wie zum Beispiel Besserung des Allgemeinzustandes durch Bettruhe, Diät, Vermeidung von Stress-Situationen usw., ergänzt werden muß.

Die quantitativen Bakterienbestimmungen im Verlauf der Chemotherapie erfolgten am 1., 3., 7., (10.) und 14. Tag. Sofern die Patienten dann noch in stationärer Behandlung blieben, erfolgten weitere Kontrollen am 17., 21., 24. und 28. Tag.

ERGEBNISSE

Quantitative Bakterienbestimmung:

58 Patienten mit einer akuten oder chronischen Entzündung der Niere und der ableitenden Harnwege und einer entsprechenden signifikanten Bakteriurie wurden einer antibiotischen Behandlung unterzogen. Unter den 58 untersuchten Patienten waren 49 Frauen und 9 Männern. Dabei haben wir, während einer Dauer von mindestens 14 Tagen, die Bakterienausscheidung im Urin quantitativ untersucht.

Es stellte sich heraus, daß die Keimzahlen, die mit Ausnahme von vier Fällen alle Anfangswerte von mehr als 10^5 Keimen pro ml Urin aufwiesen, im Verlauf der Chemotherapie ein unterschiedliches Verhalten zeigten.

Es erschien uns sinnvoll, als Maßstab des Therapieerfolgs den Tag anzugeben, an dem die Patienten einen weitgehend keimfreien Harn von < 50.000 Bakterien pro ml Urin hatten, und der auch bei weiteren Kontrollen innerhalb der Kontaminationsgrenze blieb.

Auf diese Weise kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

- I. Der Urin von 20 Patienten war und blieb nach 3 Tagen bakterienfrei.
- II. 14 Patienten hatten erst nach 14 Tagen einen weitgehend keimfreien Harn.
- III. Bei 24 Patienten verblieben die Keimzahlen im pathologischen Bereich.

Wir sehen also, daß 34,5 % sofort auf die antibiotische Therapie ansprachen und 24,1 % erst nach 2 Wochen mit einem endgültigen Keimzahlabfall reagierten. 41,4 % zeigten sich absolut therapieresistent.

In den ersten beiden Gruppen waren die nach 14tägiger Behandlung gefundenen Keimzahlen in 29 Fällen $< 10^4$, in

5 Fällen unter 5×10^4 Keimen pro ml Morgenharn.
Im einzelnen ergaben sich folgende Gesichtspunkte:

Zur Gruppe I:

Im Verlauf der Behandlung verhielt sich die Bakterien-
ausscheidung im Urin von 20 Patienten, die wir als Grup-
pe I bezeichnet haben, so wie es für einen guten Thera-
pieerfolg gefordert wird (siehe Abb.2).

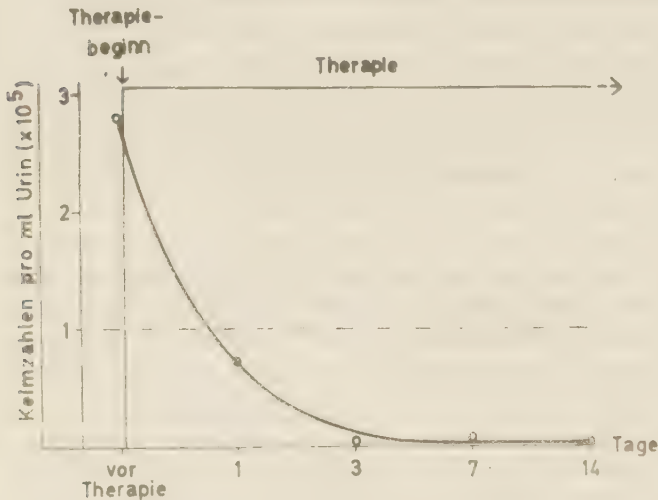


Abb.2: Messung der quant.Bakterienausscheidung im
Urin bei 20 Fällen (Gr.I) während Chemo-
therapie

Von einer anfänglichen Keimzahl von 275.000 K. pro ml
Urin (gewonnen aus dem Mittelwert von 3 verschiedenen
Urinproben in 2 Verdünnungen pro Patient und als Durch-
schnittswert der 20 Fälle) erfolgte ein rasches Absinken
der Keimzahl auf ca. 68.000 Bakt. p. ml U. nach eintägli-
ger Behandlung.

Am dritten Tag war der quantitative Bakterienwert schon

unter die Kontaminationsgrenze von 10^4 K. p. ml U. abgefallen, wo er auch während unserer Beobachtungszeit blieb. Der Durchschnittswert lag am 3. Tag bei 2.815 K. p. ml U., am 7. Tag bei 6.125 und am 14. Tag der Behandlung bei 4.408 K. p. ml U.

Diese Gruppe besteht also ausschließlich aus Fällen, bei denen kein Wiederanstieg der Bakterienausscheidung erfolgte, auch nicht bei einer Kontrolle nach drei oder vier Wochen, die wir mehrfach vornehmen konnten.

Auch die klinische Besserung entsprach diesem Ergebnis.

Zur Gruppe II:

Diese Gruppe von 14 Patienten steht zwischen Gruppe I und Gruppe III. Hier fanden sich nach vorübergehendem Keimzahlabfall, am 3. und 7. Tag erneute signifikant pathologische Bakterienwerte im Morgenurin, ehe eine Normalisierung erreicht wurde.

Nach einem durchschnittlichen Ausgangswert von 301.714 K. p. ml U. (s. Abb. 3) erfolgte nach einem Behandlungs-

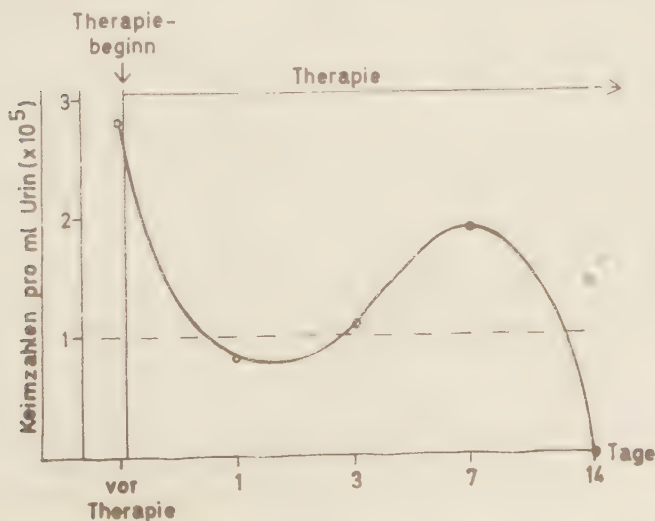


Abb. 3: Quant. Messung der Bakterienausscheidung im Urin bei 14 Fällen (Gr. II) während Chemotherapie

tag ein durchschnittlicher Keimzahlabfall auf 80.615 K. p. ml U. Am 3. Tag aber waren die Keimzahlen schon auf 108.946 und am 7. Tag sogar auf den schon beträchtlichen pathologischen Wert von 189.036 K. p. ml U. angestiegen.

Von da an setzte aus verschiedenen Gründen, die wir später diskutieren werden, ein stetiger Keimzahlabfall ein, so daß am 14. Behandlungstag der Bakterienwert von 4.461 im ml Urin erreicht wurde.

Diese Werte blieben danach, soweit wir dies beobachten konnten, alle unterhalb der pathologischen Grenze, außer einem Fall, der am 21. Tag einen wiederholten Anstieg in den pathologischen Bereich aufzeigte.

Zur Gruppe III:

Bei 24 Patienten konnten wir im Vergleich zur Gruppe I und II keinen Therapieerfolg verzeichnen (siehe Abb. 4).

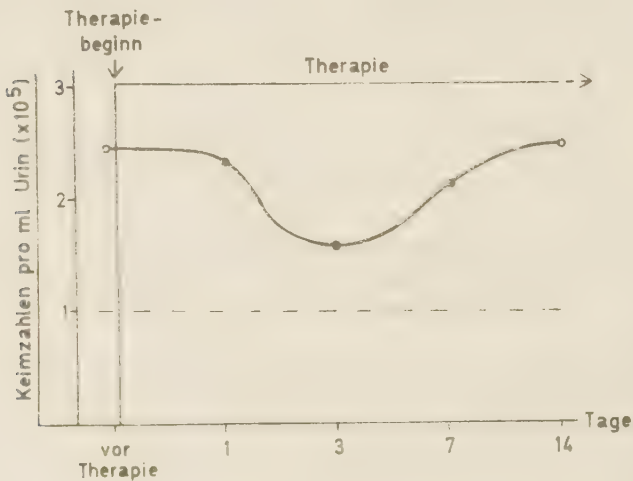


Abb. 4: Quant. Messung der Bakterienausscheidung im Urin bei 24 Fällen (Gr. III) während Chemotherapie

Die Keimzahlausscheidung im Urin mit einem durchschnittlichen Ausgangswert von 244.375 K. p. ml U. konnte, trotz aller Bemühungen um therapeutische Anpassung an antibiotische Empfindlichkeit der Erreger bzw. Erregerwechsel oder Mischinfektion, nicht für dauernd gesenkt werden. Zwar erfolgte ein zeitweiliges Absinken der durchschnittlichen Bakterienzahl auf 234.375 am 1. und auf 160.369 K. p. ml U. am 3. Tag der Behandlung, jedoch war trotz Therapie ein Wiederanstieg der Bakterienzahl auf 212.883 am 7. Tag und auf 246.291 K. p. ml U. am 14. Tag zu beobachten.

Da die Keimzahlen nach 14 Tagen innerhalb der gleichen Größenordnung wie zu Beginn der Behandlung lagen, kann man mit Bestimmtheit von einem Mißerfolg unserer therapeutischen Bemühungen sprechen.

Wir haben nun versucht, diese einzelnen Gruppen in bezug auf ihre Krankheitsbilder aufzuschlüsseln und kamen zu folgenden Ergebnissen (Tabelle 1):

DIAGNOSE	Gr. I	Gr. II	Gr. III
Cystitis	5	0	1
akute Pyelonephritis	3	00	1
chron. Pyelonephritis a) Niereninsuffizienz + Präurämie bis Urämie	1	0	2
b) pyel. Parenchymdefekte Funktionsausfälle	5	10	12
chron. Harnwegeinfekt	1	3	1
Nephrolithiasis + Pyonephrose	2	1	0
Nierenparenchymsch. b. Arteriitis	0	0	1
"Glomerulopyelonephritis"	0	0	1

Tabelle 1: Diagnosen (Zahl der Fälle) in Gruppe I-III

Die Patienten mit Cystitis und akuter Pyelonephritis konnten zum größten Teil in die Gruppe I eingegliedert werden, d.h. sie bewiesen ein sofortiges Ansprechen auf die antibiotische Behandlung durch endgültiges Sistieren der Bakterienausscheidung innerhalb der ersten drei Behandlungstage.

Dagegen mußten wir den größten Teil der Fälle mit chron. Pyelonephritis, besonders aber mit schon beginnender Niereninsuffizienz und einsetzender Urämie, der Gruppe III (kein Keimzahlabfall im Verlauf der Chemotherapie) zuordnen.

Bei der Gruppe II (endgültiger Keimzahlabfall erst nach 14 Tagen) fiel auf, daß sie im Gegensatz dazu nur aus Patienten mit chronischer Pyelonephritis und 3 Patienten, bei denen die Diagnose nicht näher abgeklärt werden konnte, bestand.

Dieser Zusammenhang zwischen dem verschiedenen Verhalten der Bakterienausscheidung im Verlauf der Chemotherapie und dem akuten oder chronischen Charakter der entzündlichen Nierenerkrankung wird in der folgenden graphischen Darstellung veranschaulicht (Abb. 5)

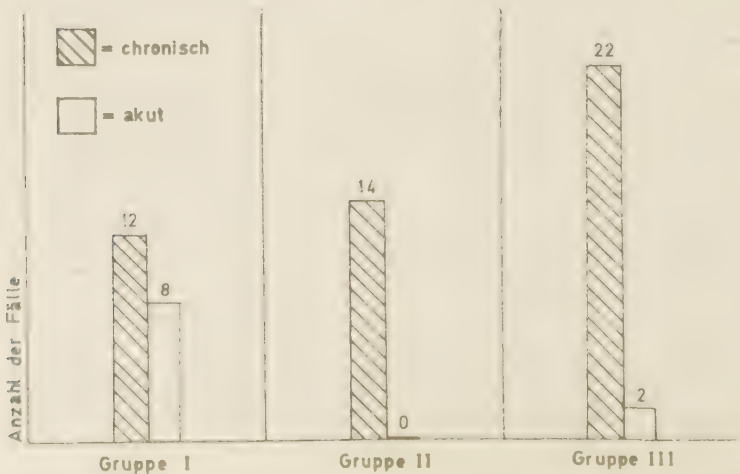


Abb. 5: Verhältnis von akuten zu chron. Nierenerkrankungen

Leukozytenausscheidung:

Als nächstes wurde untersucht:

- a) Korrelation zwischen Bakteriurie und Leukozyturie (Auswertung von jeweils 5 Kontrollen bei 58 Patienten).
- b) Die Leukozytenausscheidung im allgemeinen und im Vergleich zur Bakterienausscheidung im Verlauf der antibiotischen Behandlung (Kontrolldauer 14 Tage).

Von diesen 290 Harnproben der 58 Patienten zeigten 127 den pathologischen Befund von mehr als 10^5 Keimen pro ml Urin.

Davon wiesen 31 Proben (= 24,4 %) den normalen Leukozytenwert im Sediment von < 5 Leukozyten, 26 (= 20,5 %) einen pathologischen Wert zwischen 5 und 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld und 70 Proben (= 55,1 %) einen solchen von > 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld auf (s. Tabelle 2). 75,6 % hatten also bei einer signifikanten Bakteriurie einen pathologischen Harnbefund von > 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld.

158 Harnkontrollen der 290 Untersuchungen zeigten einen Harnsedimentsbefund von > 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld. Davon war die Bakterienausscheidung von 30 Proben (= 22,7%) unter 10^4 K. p. ml U. und von 16 Kontrollen (= 10,2 %) zwischen 10.000 und 50.000 Bakterien pro ml Urin. Der größte Teil (96 Fälle = 60,8 %) mit einer Pyurie wies eine signifikante Bakteriurie von $> 10^5$ K. p. ml U. auf, während ein kleiner Teil von 10 Proben (= 6,3 %) innerhalb der Verdachtszone einer pathologischen Keimausscheidung, zwischen 5×10^4 und 10^5 K. p. ml U. blieb (s. Tabelle 3).

Es wiesen also 67,1 %, bei einer Pyurie von > 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld, eine signifikante Bakteriurie auf.

Leukozyten pro Ge- sichtsfeld (bei Pat. mit sign. Bakt.)	Anzahl d.Fälle (% in Klamm.)
< 5	31 (24,4)
5 - 10	26 (20,5)
> 10	70 (55,1)

Tabelle 2:

Leukozytenausscheidung
bei Patienten mit sign.
Bakteriurie
($> 10^5$ Keime pro ml U.)

Keime pro ml Urin (b.Pat.mit Pyurie 5 Leuk.)	Anzahl d.Fälle (% in Klamm.)
< 10^4	36 (22,7)
10^4 - 5×10^4	16 (10,2)
5×10^4 - 10^5	10 (6,3)
> 10^5	96 (60,8)

Tabelle 3:

Bakterienausscheidung bei
Patienten mit Pyurie
(> 5 Leukozyten p.Gesichts-
feld)

Es ergab sich somit:

Eine Übereinstimmung einer pathologischen Bakterien-
ausscheidung mit einer pathologisch erhöhten Leuko-
zytenausscheidung von 67-76 %.

Keine Korrelation, d.h. Pyurie bei Fehlen einer ver-
mehrten Bakterienausscheidung, oder erhöhte Bakterien-
ausscheidung bei normalem Harnsediment in 24-33 % der
Fälle.

Zu b:

Um den Leukozytenabfall mit dem Keimzahlabfall während
antibiotischer Therapie vergleichen zu können, faßten wir
die bis dahin (gemäß dem Verhalten ihrer Bakterienaus-
scheidung während Chemotherapie) in drei Gruppen geglie-
derten 58 Patienten (s. S. 9 ff.) insofern zusammen, als
wir in Übereinstimmung mit dem Therapieerfolg Gruppe I
und II (= 34 Patienten) der therapeutisch unbefriedigen-
den Gruppe III (= 24 Patienten) gegenüberstellten.

Für das erste Kollektiv (Gruppen I und II) ergab sich bei 14tägiger Behandlung ein kontinuierlicher Abfall auf durchschnittlich 6,9 Leukozyten pro Gesichtsfeld am 14. Therapietag, d.h. gering über der oberen Normgrenze von 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld (s. Abb. 6).

Demgegenüber bot die Gruppe III während dieser zweiwöchigen Beobachtungszeit nur einen ganz geringen Leukozytenabfall auf weiterhin deutlich pathologische Werte (s. Abb. 6).

Die Abbildung 6 zeigt außerdem den Vergleich der Leukozytenwerte mit den quantitativen Bakterienwerten unter antibakterieller Behandlung.

Hier findet sich für die Gruppen I und II bei einer Normalisierung der quantitativen Bakterienwerte auf durchschnittlich 4.000 Keime pro ml Urin, bei einem durchschnittlichen Leukozytenausscheidungswert von 6,9 pro Gesichtsfeld ein deutlicherer Abfall der Bakteriurie als der Leukozyturie.

Die Gruppe III bietet mit ihren weiterhin deutlich pathologischen Werten der Bakterien- und Leukozytenausscheidung, einen für beide Bestimmungen weitgehend parallelen Verlauf.

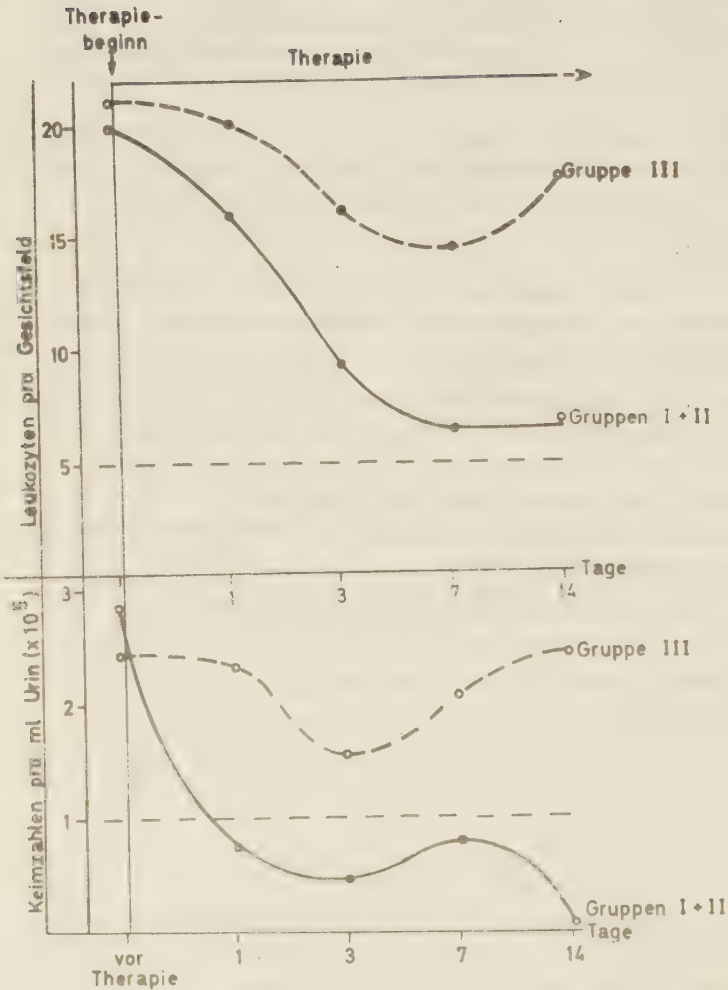


Abb. 6: Vergleich der Leukozyten- und Bakterienausscheidung während antibiotischer Behandlung bei 58 Patienten mit Pyelonephritis, eingeteilt in therapeutisch erfolgreiche (= Gruppe I u. II) und auf Therapie nicht ansprechende Fälle (= Gruppe III)

Qualitative Bakterienbestimmung:

237 Harnkulturen wurden im Laufe unserer Untersuchungen im Bakteriologischen Labor unserer Klinik* angelegt. Davon wurden 218 einer Resistenzprüfung unterzogen.

Es ergab sich bei einer Aufschlüsselung der Keime ein starkes Überwiegen der Colikeime mit 41,3 %. An zweiter Stelle lagen Proteus mit fast 19 %, dann Enterokokken mit 15,2 %. Als nächstes folgten an vierter Stelle die Klebsiellen mit dem erstaunlich hohen Anteil von 9,8 %, Staphylokokken albus mit 8,1 %, anschließend Pyocyaneus mit 5 % und die hämolysierenden Streptokokken mit 1,7 % (s. Abb. 7).

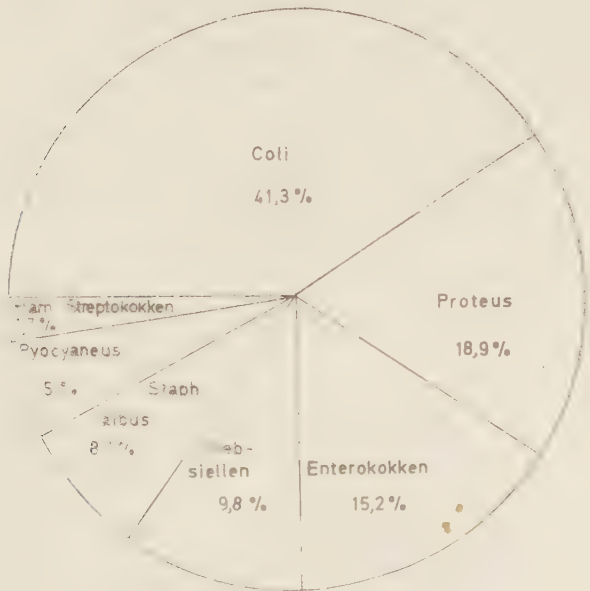


Abb. 7: Aufteilung der Bakterienstämme bei 237 Harnkulturen

* Wir danken dem leitenden Arzt des Bakteriologischen Instituts des Städt. Krankenhauses München Schwabing, Herrn Dr. Krämer, und seinen Assistenten für ihre wertvolle Mithilfe beim Zustandekommen dieser Arbeit.

Mischinfektionen kamen in 46 Fällen vor, was einem Anteil von 21,4 % der getesteten Harnkulturen entspricht. Davon waren Infektionen mit zwei Keimen in 17,7 % der Fälle, und Dreierkombinationen in 3,7 % der Fälle zu verzeichnen.

Diese Befunde gliedern sich ein in Harnkulturenbestimmungen, die 1966/67 von der II. Med. Abteilung unseres Krankenhauses zur bakteriologischen Untersuchung geschickt wurden.

Bei der Auswertung von 500 Harnkulturen ergab sich folgende Aufstellung (Tabelle 4):

Coli:	40 %
Proteus:	22 %
Enterokokken:	20 %
Klebsiellen:	13 %
Pyocyaneus:	5 %

Tab.4: Aufteilung der Bakterienstämme bei 500 Harnkulturen

Tabellarische Übersicht der Gruppe I (20 Patienten)

Name Geschlecht Diagnose	Vor Therapie	1. Tag	3. Tag	7. Tag	14. Tag	Kontrollen währ. Ther. a) Bakt. p. ml. U. b) K. art/ Emp (Th) c) Leukoz. p. GsF.
S.M. ♀ Cystitis	320000 Coli/e(C) 4 - 8	0 10 - 12	1.500 2 - 4	0 Enterok/r 1 - 2	0 1 - 2	a) b) c)
E.K. ♀ Cystitis	290000 Coli/e(C) zahlreich	20000 2 - 4	6000 1 - 2	4000 Proteus/r 0	0 Proteus/r 0	
S.Th. ♀ akute Pyelonephr.	195000 Coli/e(C) zahlreich	65000 2 - 3	1.500 Proteus/r 2 - 3	2000 Proteus/r 0 - 1	0 (Nf.) Proteus/m.e. 1 - 2	
H.H. ♀ Nephrolith. stumme N.li.	150000 Coli/e(C) reichlich	0 10-15	0 0	0 St. albus 2 - 4	1000 2 - 4	
B.B. ♂ chron. Harn- wegsinfekt	335000 Coli+Ent/r 10-15 (C)	24000 reichl.	2.500 Co/Pro. Ent/r 2 - 4	750/e(Nf) St. al+Ent 6 - 8	0 1 - 2	
S.B. ♀ chron. Pyelo- nephritis	175000 Co+Pro/e(C) 10 - 20	500 2 - 3	500 1 - 2	0 1 - 2	0 1 - 2	
D.Ch. ♀ chron. Pyelo- nephritis	überwachsen Klebs/e(C) 3 - 6	überwachs. 3 - 6	5000 2 - 4	0 Co. Pro. Kl/r 2 - 3	1.500 ColiPro/r 1 - 2	
M.J. ♀ chron. Pyelo- nephritis	127000 Coli/e(C) 1 - 2	2.750 1 - 2	1.500 1 - 2	8.500 Enterok/r 1 - 2	1.750 Ent./r 1 - 2	
Z.Th. ♀ chron. Pyelon.	150000 Coli/e(C) 5 - 10	40000 1 - 2	0 1 - 2	0 5 - 10	500 zahlreich	
N.H. ♀ chron. Pyelon.	überwachsen Coli/e(C) massenhaft	0 10-15	1.000 10-12	0 Pyoc+Ent/e 1 - 2	0 Coli/r massenh.	
K.K. ♀ akute Pyelon.	100000 Coli/e(C) massenhaft	500 zahlreich	0 20-30	500 /e Co. Pro. Ent zahlr.	0 /r Co. Pro. Ent 4 - 5	
H.M. ♀ Schrumpfnie- rebds. b. chr. P.	200000 Ent./e(C) 4 - 5	500 1 - 2	500 2 - 3	1.750 Ent./m.e. 1 - 2	0 Ent./e(Nf) 1 - 2	
T.B. ♀ Cystitis	überwachs. Coli/e(C) zahlreich	125 2 - 3	24000 1 - 2	19000 Coli/r 20-30	3000 Coli/e(Nf) 1 - 2	
M.W. ♀ Cystitis	165000 Coli/e(C) 30-40	20000 10-15	2.500 2 - 3	8.500 Coli/r 1 - 2	16000 Coli+Pro/r 10-15	
B.A. ♀ Cystitis	90000(Te) Co. Pro. Ent/e 4 - 5	42500 2 - 3	0 1 - 2	50000 10-20	gestorb.	

Name Geschlecht Diagnose	Vor Therapie	1. Tag	3. Tag	7. Tag	14. Tag	Kontrollen währd. Ther. a) Bakt. p. ml. U. b) K. art/ Emp (Th) c) Leukoz. p. Gef.
B.A. ♀ akute Pyelon.	250000 Coli/e(C) 5 - 10	0 1 - 2		0 Enterok./r 1 - 2	0 Proteus/r 0	a) b) c)
P.A. ♀ (diab.) chron. P.	150000 Coli/e(C) zahlreich	120000 5 - 6	3.500 10-15	17500 St. alb. 5 - 10	20000 St. alb./e 10-12	
P.J. ♂ Chr. P. re.+ fehlende N. 11	überwachsen Klebs./r(C) 0	0 5 - 8	0 0	7.500 Klebs+Pro- 2 - 3	15000 Pro+St. al. 4 - 6	
H.J. ♂ (diab.) chron. P.	165000 Coli/e(Nx) reichl.	24000 4 - 8	500 20-30	4.500 Coli/e 2 - 4	0 Coli/e(Nf) 0	
T.B. ♀ Nephrolith.+ Pyonephrose	überwachs. Pro. Kle./e mass. (C)	überw. massenh.	3.000 massenh.	0 ProKlebs/me 0	45000 Pro/me mass.	

Abkürzungserklärung:

zu Spalte a: überwachsen = 500000 K.p.ml Urin

zu Spalte b: Co.=Coli, Pyoc.=Pyocyaneus, Kle.=Klebsiellen, Pro=Proteus, St.al.=Staphylokokkus albus, Ent=Enterokokken, e=empfindlich, r=resistig empfindlich, r=resistent gegen, (C)=Chloremphenicol, (Nf)=Tetracycline, (Nf)=Nitrofurantoin, (Nx)=Nalidixinsäure

zu Spalte c: zählreich und reichlich = a) 20 Leukoz. pro Gef., massenhaft = nicht mehr zählbar (50 L.p.G.)

Tafel 1: Übersicht der Gruppe II (14 Patienten)

Name Geschlecht Diagnose	Vor Therapie	1. Tag	3. Tag	7. Tag	14. Tag	Kontrollen währd. Ther. a) Bakt. p. ml. b) K. art/ Emp c) Leukoz. p.
H.M. ♂ chron. Pyelon.	überwachs. Coli/e(C) 50-100	3.500 zahlr.	500 4 - 8	85000 Pro. (e) (Nf)	0 1 - 2	a) b) c) (21. Tag)
N.B. ♀ chron. Pyelon.	1.500 Coli/r(C) 2 - 4	0 1 - 2	200.000 8 - 10	400.000 St. alb./e 5 - 6 (Nx)	10.000 Ent. Co./e 1 - 2	
L.P. ♀ chron. Pyelon. e. Traktat.	110000 Pro./Bakt. 7 - 8 (C)	7.000 zahlr.	2.500 0	15000 Pro./Bakt. (C)	0 5 - 10	
K.F. ♀ chron. Harn- wegsinfekt	277500 Coli/e(C) massenhaft	500 massenh.	0 massenh.	250000 Coli/- mass.	0 2 - 3	

Name Geschlecht Diagnose	Vor Therapie	1.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	Kontrollen währd. Ther.
						a) Bakt. p. ml U. b) K. art/ Emp(Th) c) Leukoz. p. Gsf
N.M. ♂ chron. Hwinf.	135000 Coli/r(c) 5 - 10	150000 10-12	200000 Coli/e(Nf) 10-20	0 1 - 2	2.000 Ent./e(Nf) 1 - 2	a) 0 (21.Tag) b) c) 1 - 2
P.H. ♂ chron. P. nephritis	175000 Pro./r(c) 30 - 40	175000 zahlreich	125000 4 - 8	2.500 Pro./e(Ac) massenhaft	0 Co./e 5 - 10	0 2 - 4
K.H. ♀ chron. Pyelon.	überwachs. Coli/r(Ac)	0	2.000 Coli/r	überwachs. Co./r(Nf)	0	
M.E. ♀ chron. Pyelon.	200000 Coli/e(c) 4 - 8	110000 4 - 6	70000 4 - 6	17500 Co.St.al/r 1 - 2	500 Coli/r 0	0 1 - 2
N.M. ♀ chron. Pyelon.	überwachs. Coli/e(c) zahlreich	17500 zahlreich	77500 3 - 8	45000 3 - 3	0 St.al.Co/e 0	0 2 - 10
M.G. ♀ chron. Pyelon.	überwachs. Coli/e(c) 0	37500 zahlreich	überwachs. Coli 4 - 5	6.500 Coli/r 0	gestorben	
M.J. ♀ chron. P. (diab.)	160000 coli/e(c) 5 - 10	7.500 5 - 8	90000 2 - 3	300000 Coli/r 0	500 Co.St.al/r 1 - 2	180.000 4 - 5
M.K. ♀ Hydronephro- seb. N. lith.	165000 Coli/r(c) zahlreich	überwachs. massenh.	30000 Coli/e(Nf) 2 - 3	30000 Häm.Str/e 3 - 4	45000 Häm.Str./e 1 - 2	
U.A. ♀ chron. Hwinf.	überwachs. Pro.Coli/e mass. (Ac)		0 zahlreich	überwachs. 2 - 3	0 Co.Pro./Ent/r 5 - 10	
B.I. ♂ chron. Pyelon. b. Prostatahy.	überwachs. Co.Ent.Pyoc zahlr./r(C)	1.500 zahlr.	177500 Co.Ent.Pyoc zahlr/e(Te)	15000 Kle/r 2 - 10	0 massenh.	2 - 3

Abkürzungserklärung siehe Übersicht der Gruppe I

Tabellarische Übersicht der Gruppe III (24 Patienten)

Name Geschlecht Diagnose	Vor Therapie	1.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	Kontrollen w. Therapie
G.K. ♀ pyelon. Schrumpfniere	127500 Pyoc./e(c) 4 - 5	125000 5 - 10	217000 zahlr.	überwachs. Co.Ent/e(Nf) 10 - 15	130000 Pyoc./r reichlich	Bakt. p. ml U. K. art/ Emp(Th) Leukoz. p. Gsf
L.Th. ♂ B. Schr. niere +Urämie	250000 Klebs/e(c) 5 - 10	100000 20-30	95000 zahlr.	135000 10-20	180000 massenhaft	
H.M. ♀ chr. P. bds.+ Schr. li. Neph	210000 Pyoc./r(c) reichlich	400000 8 - 10	212500 Pyoc./r 1 - 2	5.500 Pyoc./me 0 - 1	überwachs. Co.Pyoc./e(Pm) 10-15	
B.A. ♀ Schr. niere bds.+Nephrol.	200000 Kle./r(c) zahlr.	überw. massenh.	überw. Kle./r massenh.	106500 Kle/r reichl.	überwachs. Kle.Co./r reichlich	

Name, Geschl., Diagnose	vor Therapie	1. Tag	2. Tag	3. Tag	Kontrollen u. Therapie
S.A. ♀ Schr. Niere bds. + Nephro.	überwachs. Kle.Co./e reichlich	überwachs. 50000 Kle.Co./e 15-20	27500 Kle.Co./e 15-20	200000 Kle.Co./e 15-20	Bakt.p.m.l U K. art/Exp(T) Leukoz.p.Gss
	überwachs. Kle.Co./e mass. (Pn)	überwachs. 500 massenh. mass.	0 Kle.Co./e mass.	überwachs. Kle.Co./e mass	
S.H. ♀ chron. Pyel. dysp. ch.P.	200000 Pro./r(C) massenh.	überwachs. überw. 1 - 2 5 - 6	überw. Pro./r 4 - 6	70000 Pro./r 15-20	
	150000 Pro./e(Nx) 15-20	überwachs. 275000 reichl. 3 - 5	130000 Pro. 20-30	200000 Co./e 5 - 6	
N.K. ♀ chron. Pyelon. + Pyaemie	150000 St.al.Ent/e 10-15 (C)	150000 reichl. 10-15	37000 St.al.Ent/e 10-15	überwachs. überwachs. St.al.Pyoc.-St.al./r 2 - 4 / 3 massenh.	
B.R. ♀ chron. Pyelon.	127500 Pro./r(C) 1 - 2	überwachs. 26500 1 - 2	überw. 1 - 2	60000 Ent.Pro./r 1 - 2	
F.Ch. ♀ chron. Pyelon.	85000 St.al./e(C) massenh.	20000 zahlr. massenh.	25000 massenh.	0 Co./r 3 - 10	
F.H. ♀ chron. Pyelon.	überwachs. Co./e(C) 5-10	20000 4 - 5	0 2 - 3	0 Kle.Hefe/r 1 - 2	überwachs. Co./r 1 - 2
Sch.E. ♀ chron. Pyelon.	250000 Co.Pyoc./e mass. (C)	190000 massenh.	400000 reichl.	30000 10-20 Kle./r 15-20	
B.Th. ♀ chron. Pyelon. (diab.)	215000 Co./r(C) zahlreich	150000 mass.	190000 20-30	überw. Co./e(Nx) massenh.	190000 Co./r reichl.
J.L. ♀ chron. Pyelon. (diab.)	105000 St.al./e(C) 5-10	50000 reichl.	68000 4-6	200000 reichl.	55000 Co.St.al./r reichl.
Sch.M. ♀ chron. Pyelon. (diab.)	überwachs. Co.Ent./r 15-20	21000 massenh.	35000 mass.	400000 Co./r mass.	186000 Co.Ent./r mass.
K.B. ♀ chron. Pyelon.	130000 Co./e(C) massenh.	2.500 3 - 4	0 mass.	1.500 10-12	300000 Co./e 10-15
S.K. ♀ chron. Pyelon.	überwachs. Co./e(C) mass.	10000 5-10	10000 5-10	überw. Co./e 10-20	
S.H. ♀ chron. Pyelon.	150000 Co./e(Ac) mass.	0 mass.	überw. Pro./r 0	überw. Pro. 0	
H.K. ♀ chron. Pyelon.	215000 Ent./e(C) 15-20	25000 15-20	82500 0	200000 Co./e 0	187500 Co./e 0
G.M. ♂ Nephritis	10 10-15 (C)	2000 zahlr.	750 10-20	0 2 - 3	115000 5 - 10
Arteriosklerose bes. Nier. btlig.	0 8-12	8-12 4 - 6	4 - 6 5-10	5-10 6 - 8	

Abschließungserklärung siehe Übersichtsseite 10

DISKUSSION

Quantitative Bakterienbestimmung:

Anhand unserer Ergebnisse können wir sagen, daß die quantitative Bakterienbestimmung im Urin ein wesentliches Hilfsmittel sowohl bei der Diagnose eines bestehenden Nieren- und Harnwegeinfekts, wie auch als Erfolgsmaßstab einer antibiotischen Therapie bei diesen Erkrankungen geworden ist.

Die Millipore-Filtermethode nach Scheitlin (54) hat sich dafür, hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Einfachheit der Durchführung, als gut geeignet erwiesen.

Die als optimal geltende Gußplattenmethode (25, 32, 36), bei der die Urinkeime in verschiedenen Verdünnungen auf einer Kulturplatte gezüchtet und ausgezählt werden, erscheint im Vergleich dazu aufwendiger und ist nur im gut ausgestatteten bakteriologischen Labor durchführbar (35). Der Vorteil der Gußplattentechnik liegt vor allem in ihrer noch größeren Genauigkeit, da bei der Scheitlin'schen Methode die Filterfläche, die zur Ausbreitung und zum Wachstum der Keime zur Verfügung steht, relativ klein ist. Daher behindern sich die Keime bei starker Ausbreitung (etwa bei mehr als 500.000 Keimen pro ml Urin) oft gegenseitig in ihrem Wachstum und die gefundene Keimzahl ist objektiv gesehen zu niedrig (20). Dennoch läßt sich dieser Fehler bei Bakterienbestimmungen in 2 Verdünnungen ausschalten, zumal in dem interessanten Bereich von 0 - 300.000 Keimen pro ml Urin ein ungehindertes Wachstum gewährleistet ist.

Die semiquantitative Keimdiagnostik (17, 41) vereinigt qualitative und quantitative Untersuchung in einem Arbeitsgang, ist aber weniger genau als quantitative Methoden (64).

Somit erscheint uns die Millipore-Filtermethode nach Scheitlin, trotz des gewissen finanziellen Aufwands, als ein geeignetes Verfahren zur quantitativen Keimdiagnostik im Urin für eine subtile Harn Diagnostik in der Klinik.

Wir sahen, daß als Kriterium für ein Ansprechen der Antibiotika bei Harnwegeinfekten mit signifikanter Bakteriurie ein bleibender Keimzahlabfall innerhalb der ersten Woche entscheidend war. Man kann die quantitative Keimzählung somit als Therapieprüfung "in vivo" bezeichnen (35). Maßgebend ist dabei weniger die absolute Keimzahl pro ml Urin, die auch bei den einzelnen Untersuchern schwankt (von 10.000-50.000) (42, 51, 67), als die Tendenz der Verminderung der Bakterienausscheidung, die im günstigsten Fall bei einem Abfall um zwei Zehnerpotenzen liegt (18).

Unter Zugrundelegung dieser Bedingungen konnten wir in unserer Beobachtungszeit von 2-3 Wochen während antibiotischer Behandlung eine Heilungsquote von 59 % (= 34 Patienten) erzielen, wovon 17 Patienten erst nach Medikamentenwechsel abakteriurisch wurden. Der Anteil der auf Therapie nicht ansprechenden Patienten lag bei 41 %.

Es ist immer schwierig, Therapievergleiche mit den Ergebnissen anderer Untersucher anzustellen, da sich zum einen das Krankengut hinsichtlich der Ätiologie, Dauer und Schwere des Krankheitsbildes unterscheidet, zum anderen aber die Therapie in Wahl, Dosierung und Applikationsdauer des Medikaments stark differiert. Man kann aber sagen, daß unsere Ergebnisse mit den Befunden anderer Autoren übereinstimmen, deren Therapieerfolgsrate ebenfalls bei 40 % lagen, wenn das Ziel nicht nur in einer klinischen Besserung, sondern in einer Eliminierung der Bakterien im Harntrakt bestand (19, 22, 40). Die Anzahl der abakteriurisch bleibenden Patienten dürfte sich noch wesentlich verkleinern, wenn die Kontrollen Wochen und

Monate nach durchgeführter Chemotherapie erfolgen. Turck und Mitarbeiter (66) erreichten eine Bakterienfreiheit bei 25 von 40 Patienten mit chron. Harnwegserkrankungen während Therapie, aber schon 6 Wochen nach Absetzen des Antibiotikums hatten nur noch 8 Patienten (= 20 %) einen keimfreien Harn. Die übrigen zeigten entweder eine bakterielle Resistenz gegen das Antibiotikum (21 Fälle) oder es kam zu einer Reinfektion mit einem anderen pathogenen Keim (11 Fälle).

Bei Untersuchungen, die einige Monate nach antibiotischer Behandlung von Rhoads u.a. (42) an 325 Patienten mit chron. Harnwegsinfekten unternommen wurden, stellte sich eine Dauerheilungsrate von nur 8-15 % heraus. Bei über 50 % dieser Fälle hatte eine Abakteriurie während der Chemotherapie bestanden. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine kürzlich erschienene Arbeit von Fischer, Richter und Berning, in der über das Ergebnis einer mehrjährigen Langzeitbehandlung bei 50 Patienten mit Pyelonephritis berichtet wird (7a). Die Ausheilungsrate betrug nur 10 %, wenn man außer einer Besserung des klinischen Bildes auch die völlige Normalisierung der Keim- und Leukozytenscheidung fordert. So wurde bei nur 5 Patienten eine völlige Abakteriurie erreicht, während 13 Patienten eine mäßige, die restlichen Patienten (64 %) aber eine signifikante Bakteriurie von $> 10^5$ Keimen pro ml Urin aufwiesen.

In unserem Krankengut zeigten die beste Heilungstendenz Patienten mit Cystitis, akuter Pyelonephritis oder unkomplizierter chronischer Pyelonephritis. Bei diesen Patienten erfolgte sowohl eine rasche Besserung der klinischen Symptome, wie auch ein schneller Abfall der Keimausscheidung innerhalb der ersten Behandlungstage.

Keinen Therapieerfolg hatten wir vor allem bei schweren chronischen Pyelonephritiden, die zum Teil eine obstruktive Ätiologie hatten.

Diese Ergebnisse sind daher gut zu verstehen und wurden auch von anderer Seite bestätigt (11, 63).

Einer näheren Betrachtung bedarf das verzögerte Ansprechen auf unsere Therapie der Gruppe II bzw. die therapeutisch unbefriedigenden Verläufe der Gruppe III:

Bei der Gruppe II erhielten wir ein Kollektiv von 14 Patienten, die das strenge Kriterium eines Keimzahlabfalls unter 10.000 - 50.000 Keime pro ml Urin am dritten Behandlungstag nicht erfüllten, die jedoch im Laufe unserer Beobachtungszeit von 2-3 Wochen während antibiotischer Behandlung keine pathologische Bakterienausscheidung mehr aufwiesen und daher nicht als therapieresistent gelten können.

Die Ursache für ein verzögertes Ansprechen auf das Antibiotikum ist bei 50 % (= 7 Patienten) in einer unerwarteten Keimresistenz, auch in vitro, gegen das angewandte Medikament zu sehen, da aus zwingenden klinischen Gründen eine Chemotherapie begonnen werden mußte, ohne das Ergebnis des Antibiotogramms abzuwarten. Der erwartete Therapieerfolg trat erst nach Wechsel auf ein Antibiotikum, auf das sich die Bakterien auch in vitro empfindlich zeigten, ein.

4 weitere Fälle hatten einen Keimzahlabfall unter die pathologische Grenze erst 7 Tage nach Behandlungsbeginn erreicht. Auch dies gilt noch als Therapieerfolg (18, 55) und zeigt entgegen der Meinung anderer Autoren (28, 27, 65), daß der dauernde Wechsel der Antibiotika nicht sinnvoll ist, sondern daß auch bei nicht sofortigem Keimzahlabfall mindestens eine Woche lang abgewartet werden muß. Bei einer Patientin mit diabetisch bedingter chronischer Pyelonephritis trat ein Wiederaanstieg der Bakterienausscheidung auf hohe pathologische Werte am 2. Behandlungstag auf, so daß wir diesen Fall im ganzen gesehen als therapieresistent bezeichnen müssen.

Bei zwei Patienten kam es, nachdem am 3. Tag der Therapie quantitativ keine Bakterienausscheidung mehr nachgewiesen wurde, am 7. Tag zu einem sprunghaften Ansteigen der ausgeschiedenen Keime instark pathologische Bereiche. Die Kontrollen, die wir am 14. und in einem Fall auch am 21. Therapietag durchführen konnten, zeigten wieder ein negatives Ergebnis, d.h. es war keine Bakterienausscheidung mehr nachzuweisen, was für eine Eindämmung des akuten entzündlichen Geschehens spricht.

Man kann aus unseren Beobachtungen folgern, daß eine probatorische Kurztherapie von wenigen Tagen, wie sie u.a. von Hoigné und Mitarbeitern (18) empfohlen wird, nicht zu empfehlen ist, da manche Fälle einer Infektion im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege erst nach einer gewissen Zeit auf die antibiotische Behandlung anzusprechen scheinen.

Der Anteil der Therapieerfolge (Gruppe III) zum größten Teil aus Patienten mit chronischer Pyelonephritis bestand, spiegelt sich hier die Problematik der chronischen Pyelonephritis in charakteristischer Weise wider so daß eine eingende Darstellung der Gründe für diese sehr verschiedenen, teils widersinnigen Verläufe angebracht ist.

Ein Therapieerfolg hängt wohl in erster Linie vom Schweregrad der Krankheit ab. So lag bei uns in der Gruppe der therapieresistenten Fälle der Anteil an Patienten mit chron. Pyelonephritis bei 79 % (19 Patienten), wovon 7 Patienten schon das Bild eines präurämischen oder urämischen Zustandes boten. Ätiologisch lagen größtenteils Obstruktionen im Bereich des Kelchsystems, diabetische Nephropathien oder Prostatahypertrophien zugrunde. Auch die durchgeführten Nierenfunktionsproben fielen auch nach 7-tägigen Chemotherapie noch bei 12 Patienten (63 %).

pathologisch aus, während dies bei 3 Patienten wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht genauer abgeklärt werden konnte.

Auf die Wichtigkeit der urologischen Abnormitäten in Hinblick auf den Therapieerfolg wurden von Garrod u.a. (19) in einer Studie an mehreren hundert Patienten mit Infekten im Bereich des Harntrakts hingewiesen. Unter seinen Patienten mit ausgeprägter Symptomatologie wurden nur 34 % der Frauen und 58 % der Männer abakteriurisch während der Therapie, im Gegensatz zu 80 % der männlichen und 88 % der weiblichen Patienten ohne Harnwegsabnormitäten.

In einer Untersuchung von Rhoads u.a. (49) wurden nur 9 von 119 mit gesicherten Harnwegobstruktionen abakteriurisch, und das erst nach Beseitigung der Obstruktion.

Bei 6 der 24 behandelten Patienten hatte das Antibiogramm, nachdem aus zwingenden klinischen Gründen mit der Chemotherapie begonnen worden war, nachträglich eine unerwartete Resistenz gegenüber dem angewandten Antibiotikum ergeben. Nach einer 14-tägigen Behandlungsdauer war eine zusätzliche R e s i s t e n z e n t w i c k l u n g in vitro bei 11 Patienten (= 46 %) aufgetreten. Es waren also nach zweiwöchiger Therapie 17 Kranke (= 71 %) in vitro resistent gegen das betreffende Medikament. Nun ist zu bedenken, daß eine Resistenz in vitro nicht immer auch einem Nichtansprechen des Bakteriums in vivo entsprechen muß, da nicht nur die in vitro verwandte Antibiotikakonzentration, sondern auch ihr Blut- und Gewebespiegel sowie die Konzentration der Substanz im Urin und den distalen Tubulusabschnitten entscheidend ist. Für einen Therapieerfolg bedeutsam ist beides: Antibiotika mit hoher Blut- und Gewebeaktivität (wie z.B. Chloramphenicol und Ampicillin), die außerdem eine genügend hohe Konzentration im Urin aufweisen, sorgen für eine Eliminierung der

Bakterien im Parenchym, während vorwiegend urinwirksame Medikamente, wie z.B. das Nitrofurantoin, in erster Linie eine Harndesinfektion bewirken; sie sollen auch, wie Schirmeister (56) gezeigt hat, durch Rückdiffusion und auf dem Lymphweg auch im Nierenparenchym einen therapeutisch wirksamen Spiegel erreichen.

Die Entstehung der Resistenzbildung erklärt man sich unter anderem als die Mutation eines Bakteriums in seine L-Form. Diese Mutation kommt in vitro durch Antibiotikagaben und durch natürliche Immunsysteme zustande (5, 71) und konnte in vivo im Tierexperiment produziert werden (3). Außerdem wird eine Resistenzbildung durch Beteiligung der Episomen (= übertragbare genetische Elemente), die eine mehrfache Resistenz induzieren sollen, diskutiert (31, 65).

Eine weitere Ursache eines Therapieversagens ist das Auftreten von R e - u n d M i s c h i n f e k t i o - n e n .

Unter Reinfektion versteht man das Verschwinden eines pathogenen Keimes und das spätere Auftreten eines neuen an seiner Stelle, im Gegensatz zum Rezidiv, das durch eine Resistenz des ursprünglichen Keimes gegen das Medikament oder durch ungenügende Bakterieneliminierung, infolge zu geringer medikamentöser Aktivität am Wirkungsort, bedingt sein kann.

In unserem Untersuchungsgut lag ein Erregerwechsel bei 27 % der erfolglos therapierten Patienten vor. Eine Superinfektion, d.h. Auftreten eines zusätzlichen pathogenen Keimes, fand sich in 22 % dieser Fälle. McCabe und Jackson (40), die zu ähnlichen Ergebnissen gelangten, deuten dies als eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber erneuten Harnwegsinfektionen. Kass (25) sieht als häufigste Ursache einer Reinfektion Katheterisierung und Instrumentation an. Erregerwechsel und Superinfektion deuten Turck u.a.

(66), die bei ihren Untersuchungen unter den Therapiefehlschlägen eine Reinfektionsquote von 33 % feststellten, als eine schon vor Therapiebeginn bestehende latente Mischinfektion, mit Auftauchen des zuerst unterdrückten Keimes während oder nach Chemotherapie.

Im Gegensatz zu den Aussagen anderer Autoren (1, 20, 48) fanden wir in unseren Befunden keinen erheblichen Unterschied im Anteil der vor Therapie bestehenden Mischinfektionen bei Patienten mit therapeutisch gutem bzw. schlechtem Erfolg (13 bzw. 20 %). Bei unorthodoxen Verlaufsformen, wie wir sie in einem Fall sahen (bei massiven klinischen Zeichen eines akuten entzündlichen Geschehens im Bereich der Niere waren die bakteriellen Ausgangswerte negativ, stiegen aber im Verlauf der Behandlung auf Werte von über 10^5 Keimen pro ml Harn), ist von einer Langzeitbehandlung mit Nitrofurantoin abzuraten, da hier nur Nachteile wie Unverträglichkeit usw. provoziert werden, ohne daß durch diese Therapie die gerade hier erforderliche hohe Gewebekonzentration im Nierenparenchym erreicht wird. Hier empfiehlt sich eine mehrmals jährlich durchgeführte Stoßtherapie nach Antibiotogramm-Kontrolle.

Aus unseren Beobachtungen lassen sich folgende Richtlinien für die antibiotische Therapie ableiten:

- 1.) Allein ein Antibiotogramm vor Therapiebeginn ist Grundlage einer optimalen Chemotherapie.
- 2.) Während der antibakteriellen Behandlung der Pyelonephritis ist einmal wöchentlich ein Antibiotogramm erforderlich. Hierbei verifizierte Erregerwechsel oder Mischinfektionen bedürfen einer Therapieanpassung je nach Resistenzlage im Sinne einer elastischen Nierentherapie.

- 3.) Der therapeutische Effekt gründet sich auf Behebung des Harnbefundes, Normalisierung der klinischen Symptome und Erzielung optimaler Funktionsverhältnisse je nach Parenchymzustand. Daher sind bei chronischer Pyelonephritis Kontrollen in Hinsicht auf den Harnstatus, die quantitative Bakterienausscheidung, das klinische Bild sowie den Funktionszustand der Niere in 3-6monatlichen Abständen erforderlich.
- 4.) Bei entsprechender Symptomatologie ist eine zwischenzeitliche, hochdosierte Stoßtherapie mit Antibiotika von genügend hoher Blut-, Gewebe- und Urinwirksamkeit erforderlich und eine anschließende Langzeittherapie mit vorwiegend harndesinfizierend wirkenden Medikamenten (wie z.B. Nitrofurantoin) durchzuführen.

Leukozytenausscheidung:

Aus unseren Beobachtungen ergab sich, daß eine Korrelation zwischen einer signifikanten Bakteriurie und einer pathologischen Leukozytenausscheidung in etwa 70 % der Fälle besteht. Wir können daher von einer zwar weitgehenden, dennoch aber nicht zwangsläufig bestehenden Übereinstimmung sprechen.

Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So gehen Hoyne und Mitarbeiter eine pathologische Leukozyturie bei Fällen mit Harnbakterienwerten von < 100.000 Keimen pro ml Urin in 47 % der Fälle und eine signifikante Bakteriurie bei normalen Zellgehalt im Harn bei 17,6 % an. Unsere Befunde lagen bei 39 % im ersten, und 24 % im zweiten Fall. Die Befunde von Fairley (7) unterscheiden sich hiervon durch folgende Zahlen: bei einer signifikanten Bakteriurie waren in 8 % keine pathologischen Leukozytenausscheidungen nachzuweisen, während eine erhöhte Leukozytenausscheidung in 26 % der Fälle ohne pathologischer

Bakteriurie einherging. Es fällt auf, daß bei Patienten mit Harnwegsinfekten eine pathologische Leukozytenausscheidung häufiger auftritt als eine signifikante Bakteriurie, was u.a. Clapp und Grossmann (4) und Vega Medina (67) in ihren Untersuchungen bestätigten.

Wir können also sagen, daß sowohl eine signifikante Bakteriurie in Abwesenheit einer Pyurie, wie auch eine pathologische Leukozytenvermehrung ohne Erhöhung der Bakterienausscheidung vorkommen kann und wegen dieser fehlenden Übereinstimmung von rund 30 % auch der Einzelerhöhung durch entsprechende Kontrolluntersuchungen von Klinik und Labor nachgegangen werden muß.

Im Rahmen unserer Einteilung der 58 antibiotisch behandelten Patienten in (gemäß dem Verhalten ihrer Bakterienausscheidung während der Chemotherapie eingeteilte) Fälle mit therapeutisch gutem (= Gruppen I u. II) bzw. ungenügendem Verlauf (= Gruppe III), und dem Vergleich dieser Gruppen mit den jeweiligen durchschnittlichen Leukozytenausscheidungswerten, fiel auf, daß in den ersten beiden Gruppen der durchschnittliche Abfall der Bakterienausscheidung schneller einsetzte als die Normalisierung der Leukozytenausscheidung. Die durchschnittlichen Leukozytenwerte bleiben auch nach 14tägiger Behandlungsdauer noch an der oberen Normgrenze von 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld, was wir auf ein langsames Abklingen der leukozytären Reaktion bei einigen Patienten zurückführen.

Bei den auf Therapie nicht oder nur ungenügend ansprechenden Fällen (= Gruppe III) ging die durchschnittliche Leukozyturie der Bakteriurie während der 14tägigen Beobachtungszeit weitgehend parallel, d.h. die durchschnittliche Leukozytenausscheidung lag auch nach 14 Therapie-tagen noch in stark pathologischen Bereichen.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang die Erfahrungen anderer Autoren (18), die auch bei einem massiven

Keimzahlabfall während der ersten zwei Wochen antibakterieller Therapie nur geringe Veränderungen in bezug auf die Leukozyturie feststellten. Im Gegensatz dazu stehen die Befunde von Linneweh (32), der bei Untersuchungen an Kindern eine signifikante Verminderung der Leukozytenausscheidung vor Abfall der Bakterienausscheidung bemerkte.

Anhand unserer Ergebnisse folgern wir aber, daß bei Patienten mit Infektionen im Bereich des Harntrakts, bei bestehender Pyurie und signifikanter Bakteriurie, im Rahmen der Therapie der innerhalb der ersten Woche einsetzende Abfall der Bakterienausscheidung ein wesentlicheres Charakteristikum für ein therapeutisches Ansprechen darstellt, als das nur allmähliche Sistieren der Leukozytenausscheidung.

Differenzierung der Harnkeime:

Neben der Anzahl der im Harntrakt vorhandenen pathologischen Keime, spielt die Art der auftretenden Erreger für Umfang und Ablauf der Erkrankung eine maßgebliche Rolle. Nicht immer können alle Bakterien durch die Untersuchung "in vitro" erfaßt werden, da jeder Keim an die Qualität des Nährbodens unterschiedliche Ansprüche stellt.

Als Träger der Harnwegeinfektionen kommen Coli und Enterokokken sowie v.a. weitere gramnegative Keime wie Proteus, Klebsiellen und Pyocyaneus mit ihren zunehmenden Resistenzproblemen (69) in Betracht. Zwar überwiegen bei signifikanter Bakteriurie von $>10^5$ K. pro ml U. die sog. "urinpathogenen" Keime wie Coli, Proteus und Enterokokken, sie kommen aber auch in einem beträchtlichen Prozentsatz als sekundäre Verunreinigungen vor (16).

Wir fanden bei unseren Untersuchungen ein Auftreten von Coli-Keimen in über 40 % der Fälle. Es folgte Proteus mit fast 19 % und die Enterokokken mit 15 % der vorkom-

menden Erreger. Beim Vergleich mit den Befunden anderer Untersucher konnten wir eine weitgehende Übereinstimmung in der Rangordnung nach Häufigkeit der einzelnen Keime verzeichnen. In einer Arbeit von Klenitz (29) werden 24 Publikationen über die prozentuale Verteilung der bei Pyelonephritis auftretenden Erreger zusammengefaßt und nach ihren Vorkommen in Pädiatrie, Urologie und innerer Medizin geordnet. In allen drei Sparten stehen ebenfalls Coli mit 33-53 % an erster Stelle, an zweiter Stelle kommen die Enterokokken mit 12-20 %, gefolgt von Proteus mit 11-15 %. Die Klebsiellen kamen wie bei uns in 7-9 % der pathogenen Erreger vor. Unsere Beobachtung, daß der Anteil der durch klebsiellen hervorgerufenen Harnwegsinfekte im Steigen begriffen ist und ihnen in Hinblick auf ihre Komplikationsmöglichkeiten große Bedeutung zukommt (62), wird bestätigt (10).

Hinsichtlich des Erregerspektrums werden von einzelnen Untersuchern hiervon stark differierende Werte angegeben. So fanden Hoyne u. Mitarbeiter (19) ein Colivorkommen in 67,7 %, Gayer dagegen nur in 29 % der Fälle (10). Da dies jedoch Extremwerte sind, liegen die Ergebnisse der meisten Autoren, hinsichtlich der prozentualen Erregerverteilung, in obiger Streubreite (19, 32, 42).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnostik der entzündlichen Erkrankungen im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege erfuhr durch die quantitative Bestimmung der Bakterienausscheidung eine wertvolle Bereicherung.

Bakterienwerte von mehr als 100.000 Keimen pro ml Morgenharn sind pathognomonisch für eine Infektion im Bereich des Harntrakts. Keimausscheidungen bis 10.000 pro ml Urin gelten sicher als Kontamination, während Werte zwischen 10^4 und 10^5 Bakterien pro ml Harn erneuter Kontrollen bedürfen.

58 Patienten mit entzündlichen Nieren- und Harnwegeerkrankungen und einer signifikanten Bakteriurie von mehr als 10^5 Keimen pro ml Morgenharn erfuhren eine antibiotische Behandlung. Gleichzeitig erfolgte nach einem Schema (Kontrollen vor Therapiebeginn, und am 1., 3., 7., 14., sowie nach Möglichkeit auch am 17. und 21. Tag der Chemotherapie) laufend die quantitative Messung der Bakterienausscheidung im Urin nach der Milliporefiltermethode nach Scheitlin in zwei Verdünnungen. Parallel hierzu bestimmten wir die Leukozytenzahl im Harnsediment.

Im Verlauf einer 2-3wöchigen Beobachtungszeit während antibiotischer Behandlung ergab sich eine Einteilung in 3 Gruppen: Bei 20 Patienten (= 34,5 %) war schon nach drei Tagen eine bleibende Keimfreiheit des Harns erreicht, was einem optimalen Therapieablauf entspricht. Bei 14 weiteren Patienten sank die Bakterienausscheidung im Urin erst nach 14 Tagen unter die pathologische Grenze, d.h. es fand sich eine verzögerte Normalisierung der quantitativen Bakterienwerte, was in 6 Fällen durch eine primäre Resistenz gegen das anfanglich verwendete Antibiotikum bedingt war. Nach Medikamentenwechsel erfolgte daher ein rasches Absinken der Bakterienausscheidung. Diese Gruppe wird bei der Möglichkeit der antibiographischen Resistenzprüfung vor Therapiebeginn ebenfalls einen baldigen Rückgang der Bak-

terienausscheidungswerte erbringen. Bei 24 Patienten (= 41,4 %) hatten, wenn man den Keimzahlabfall innerhalb der ersten Therapiewochen als Maßstab nimmt, unsere therapeutischen Bemühungen keinen Erfolg.

Während die akuten Pyelonephritis und die Cystitis sowie unkomplizierte Fälle einer chron. Pyelonephritis ein gutes Ansprechen auf die antibakterielle Therapie boten, zeigten Patienten mit fortgeschrittener chronischer Pyelonephritis ein unterschiedliches Verhalten und bedingten den größten Teil der Therapieverwager, d.h. es kam zu keinem signifikanten Bakterienabfall, obwohl klinischer Befund und Entzündungszeichen vielfach eine Besserungstendenz zeigten.

Die durch Harnkulturen isolierten Erreger der entzündlichen Nierenerkrankungen waren v.a. Colikeime (41 %), Proteus (19 %) und Enterokokken (15 %). Der überwiegende Anteil der Keime bestand aus gramnegativen Bakterien, die mit ihrer zunehmenden Resistenzentwicklung ein großes therapeutisches Problem darstellen.

Eine Korrelation zwischen einer signifikanten Bakteriurie und pathologischer Leukozytenausscheidung konnte in 67-76 % der Fälle verzeichnet werden. Im Verlauf unserer 2-3-wöchigen Beobachtungszeit der Chemotherapie war die Reduktion der Keimausscheidung bei den auf Therapie gut ansprechenden Patienten eindrucksvoller als die Verminderung der Leukozyturie, während die durchschnittliche Leukozytenausscheidung bei den Patienten mit therapeutisch unbefriedigendem Erfolg etwa den durchschnittlichen Bakterienwerten entsprach. Wegen der hier aufgezeigten möglichen Diskrepanz ist im Interesse der sachgerechten Diagnostik einer Harnwegsinfektion der isolierten Erhöhung der Bakterien- oder Leukozytenausscheidung ebenso konsequent nachzugehen wie der gemeinsamen Vermehrung.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Berning H.: Münch. med. Wschr. 1965, 107, 2639
- 2.) Bradley, J.M. and Little P.J.: Brit. med. J. 1963, 2, 361
- 3.) Carey W.F., Muschel L.H. and Baron L.S.: J. Immunol. 1960, 84, 183
- 4.) Clapp N.P. and Grossmann A.: Amer.J.med.scienc.1964,248,158
- 5.) Dienes L., Weinberger H.J. and Madoff S.: J.Bact.1950,59,755
- 6.) Effersøe P. and Jensen E.: Lancet 1963, 2, 1342
- 7.) Fairley K.F. and Barraclough M.: Lancet 1967, 1, 420
- 7a) Fischer R., Richter H.P., Berning H.: Dtsch.med.Wschr.1967, 45, 2065
- 8.) Fuchs T.: In: H. Losse und M. Kienitz: Die Pyelonephritis. 1966, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 355
- 9.) Garrod D.P., Shooter R.A. and Curwen M.P.: Brit.med.J. 1854, 2, 1003
- 10.) Gayer J.: Th. d. Gegenwart 1966, 105, 1376
- 11.) Griebie H.G. and Jackson G.G.: New Engl.J.Med. 1958, 258, 1
- 12.) Guze L.B. and Beeson P.B.: J.exp.Med. 1956, 104, 803
- 13.) Haschek H.: Wien. klin. Wschr. 1961, 52, 929
- 14.) Haschek H.: Urologe 1963, 2, 20
- 15.) Heptinstall R.H.: J. Path. Bact. 1965, 89, 71
- 16.) Hirsch H.A. und Blay E.: Münch.med.Wschr. 1965, 107, 284
- 17.) Hirsch H.A.: In: H. Losse und M. Kienitz: Die Pyelonephritis, 1967, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 147
- 18.) Moigné R., Hodler J. und Struller Th.: Praxis 1964, 12, 406
- 19.) Hoyme W., Ocklitz H.W. und Padelt H.: Kinderärztl. Praxis, 1965, 22, 77
- 20.) Hubmann R.: Urologe, 1965, 4, 21
- 21.) Jackson G.G., Arana-Sialer J.A., Andersen B.R., Griebie H.G. and McCabe W.: Arch. int. Med. 1962, 110, 663
- 22.) Kaitz A.L. and Williams E.J.: New Engl.J.Med.1960, 262, 425
- 23.) Kaitz A.L. and Hodder E.W.: New Engl.J.Med. 1961, 265, 667
- 24.) Kass E.H.: Amer. J. Med. 1955, 18, 764
- 25.) Kass E.H.: Trans.Ass. Amer. Phys. 1956, 69, 56
- 26.) Kass E.H.: Archl int. Med. 1957, 100, 709
- 27.) Kass E.H.: Practitioner 1962, 188, 1123
- 28.) Kienitz M.: In: Losse H. und M. Kienitz: Die Pyelonephritis, 1966, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 33

- 30.) Laubinger G.: Med.Kl.1961, 56, 750
- 31.) Lebek G.: Med. Mschr. 1964, 8, 349
- 32.) Linneweh F.: Dtsch. med. Wschr. 1957, 82, 438
- 33.) Linneweh F.: Z. Kinderheilk. 1958, 81, 567
- 34.) Linzenmeier G.: Dtsch. med. Wschr. 1965, 90, 1143
- 35.) Linzenmeier G.: Naturwiss.u. Med., Hrag.v. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim 1966, 3, 15, 56
- 36.) Lüders D.: In: H. Losse und M. Kienitz: Die Pyelonephritis, 1966, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 97
- 37.) MacDonald R.A., Levitin H., Mallory K.G. and Kass E.H.: New Engl. J. Med. 1957, 256, 915
- 38.) Mansfield J.S., Mallory K.G. and Ellis L.B.: New Engl. J. Med. 1943, 229, 387
- 39.) Marple C.D.: Ann. int. Med. 1941, 14, 2220
- 40.) McCabe W. and Jackson G.G.: New Engl. J. Med. 1965, 272, 1037
- 41.) McGeachie J. and Kennedy A.C.: J. clin. Path. 1963, 16, 32
- 42.) Mengele K.: Wien. klin. Wschr. 1967, 3, 78
- 43.) Moeller J.: Therapiewoche 1963, 13, 25
- 44.) Ocklitz H.W.: Dtsch. Gesd.wes. 1961, 16, 1580
- 45.) Prat V.: Benesova D. und Cervinka F.: Cas.lek.ces.1959, 98, 140
- 46.) Raasbou P.: Studies of Chronic Pyelonephritis (E. Munksgaard Copenhagen 1948)
- 47.) Ramthun H.J.: Dtsch. Gesd. wes. 1967, 22, 19
- 48.) Reubi F.: Nierenkrankheiten 1960, Med.Verlag Huber, Bern/ Stuttgart
- 49.) Rhoads P.S., Billings C.E. and O-Conor V.J.: J. amer.med. Ass. 1952, 148, 165
- 50.) Roberts A.P., Robinson R.E. and Beard R.W.: Brit.med.J. 1967, 1, 400
- 51.) Sanford J.P., Favour C.B., Mao F.H. and Harrison J.H.: Amer.J.Med. 1956, 20, 88
- 52.) Sarre H.: Nierenkrankheiten 1967, Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 53.) Scheitlin W.: Helv. med. Acta 1962, 29, 669
- 54.) Scheitlin W.: Schweiz. med. Wschr. 1964, 1, 8
- 55.) Scheitlin W.: Urol. Int. (Basel) 1965, 20, 143
- 56.) Schirmeister J., Stefanie F., Willmann H. und Hallauer W.: Klin.Wschr. 1966, 44, 402
- 57.) Schmidt H.G. und Schultis K.: Med. Welt 1967, 29

- 58.) Shapiro A.P., Braude A.I. and Siemienski, J.: Proc. Soc.
exp. Biol. Med. N.Y., 1956, 91, 18
- 59.) Siegel C.: Med. Welt 1965, 2647
- 60.) Siegel C.: Med. Klinik 1966, 39, 1537
- 61.) Siegel C.: Med. Welt 1968, 19, 124
- 62.) Siegel C.: Münch. med. Wschr. (in Vorbereitung)
- 63.) Stenderup, A., Kissmeyer-Nielsen F. and Linnet-Jepsen P.:
Acta med. scand. 1952, 144, 124
- 64.) Thiel G.: Schweiz. Med. Wschr. 1965, 95, 660
- 65.) Thiel G. und Spühler O.: Dtsch. med. Wschr. 1965, 43, 1922
- 66.) Turck M., Browder A.A., Lindemeyer R.I., Brown N.K.,
Anderson K.N. and Petersdorf R.G.: New Engl. J. Med. 1962,
267, 999
- 67.) Vega Medina C.A.: Ann. Maed. 1962, 199, 635
- 68.) Vivaldi E., Cotran R., Zangwill D.P. and Kass E.H.:
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1959, 102, 242
- 69.) Walter A.M. und Heilmeyer L.: Antibiotikafibel 1965,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 70.) Weiss S. and Parker F. jr.: Medicine 1939, 18, 221
- 71.) Weibull D.: J. Bact. 1953, 66, 688
- 72.) Wildbolz E.: Dtsch. med. Wschr. 1962, 87, 2509

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. BAUER
für die Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr. C. SIFGEL danke ich
verbindlich für die freundliche Beratung
und anregende Diskussionen.

LEBENS LAUF

Am 30.6.1944 wurde ich, Brigitte Buchenau, geb. Ilg, als zweite Tochter des Internisten Dr. med Felix Ilg und seiner Ehefrau Antonie, geb. Cremer, in Konstanz am Bodensee geboren.

Von 1950-1954 besuchte ich die Grundschule in Spaichingen/Württemberg. 1954 trat ich in die Sexta des Progymnasiums Spaichingen ein und blieb dort bis Ende Quarta. Die Jahre 1957 bis 1963 verbrachte ich in dem Landerziehungsheim Schule Schloß Salem, wo ich im März 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1963 begann ich mein Medizinstudium an der Universität München. Hier bestand ich 1964 die naturwissenschaftliche und nach dem Sommersemester 1965 die ärztliche Vorprüfung. Das Wintersemester 1965/66 verbrachte ich in Innsbruck in Tirol. Seit meinem zweiten klinischen Semester studiere ich wieder an der Universität München, wo ich nach meinem 6. klinischen Semester die ärztliche Prüfung abgelegt habe.

Im Oktober 1967 heiratete ich den Diplomphysiker Ulrich Buchenau.

